






79

**Nutritional supplement for facilitating skeletal muscle adaptation to strenuous exercise and counteracting defatigation in asthenic individuals**

**Patent number:** DE69801047T  
**Publication date:** 2001-10-31  
**Inventor:** CAVAZZA CLAUDIO (IT)  
**Applicant:** SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA (IT)  
**Classification:**  
- **international:** A23L1/302; A23L1/302; (IPC1-7): A23L1/302  
- **european:** A23L1/302  
**Application number:** DE19986001047T 19980327  
**Priority number(s):** IT1997RM00185 19970401; WO1998IT00069 19980327

**Also published as:**

 WO9843499 (A3)  
 WO9843499 (A2)  
 EP0973415 (A3)  
 EP0973415 (A2)  
 US6245378 (B1)

more &gt;&gt;

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE69801047T

Abstract of corresponding document: **US6245378**

A nutritional supplement for facilitating the adaptation of skeletal muscle in individuals undergoing programs of strenuous exercise and counteracting defatigation and weariness in asthenic individuals is disclosed, which comprises a combination of L-carnitine, acetyl L-carnitine and propionyl L-carnitine as basic active ingredients. Optional ingredients comprise isovaleryl L-carnitine, branched-chained aminoacids and creatine and/or phosphocreatine.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

⑤1 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
A 23 L 1/302

⑨7 EP 0 973 415 B 1

⑩ DE 698 01 047 T 2

②1	Deutsches Aktenzeichen:	698 01 047.7
⑧6	PCT-Aktenzeichen:	PCT/IT98/00069
⑨6	Europäisches Aktenzeichen:	98 912 704.8
⑧7	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 98/43499
⑧6	PCT-Anmeldetag:	27. 3. 1998
⑧7	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	8. 10. 1998
⑧7	Erstveröffentlichung durch das EPA:	26. 1. 2000
⑧7	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	4. 7. 2001
④7	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	31. 10. 2001

③0 Unionspriorität:  
RM970185      01. 04. 1997    IT

⑦3 Patentinhaber:  
Sigma-Tau Healthscience S.p.A., Pomezia, IT

⑦4 Vertreter:  
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

⑧4 Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,  
MC, NL, PT, SE

⑦2 Erfinder:  
CAVAZZA, Claudio, I-00186 Rome, IT

⑤4 NÄHRUNGSERGANZUNGSMITTEL

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 698 01 047 T 2

## B E S C H R E I B U N G

Diese Erfindung betrifft ein Nahrungsergänzungsmittel, umfassend eine Kombination aus "Carnitinen" als grundlegende aktive Bestandteile, wobei mit "Carnitinen" L-Carnitin und die ersten Bedeutungen der Serie von niedrigen (kurzkettigen) Acyl-L-carnitinen und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze gemeint sind.

Dieses Nahrungsergänzungsmittel ist insbesondere für die Modulierung der Adaption des Skelettmuskels und der Leber in Individuen, die sich an einer intensiven, verlängerten physikalischen Aktivität beteiligen, und zur Bekämpfung des Gefühls der Muskelermüdung und Abgeschlagenheit bei asthenischen Subjekten selbst in der Abwesenheit von irgendeiner Art von mehr oder weniger intensiver physikalischer Aktivität geeignet.

Jeder, der sich sportlich betätigt, entweder als Profi oder als Amateur, möchte das maximale Ausmaß der Adaption des Skelettmuskels für die Fähigkeit, verlängerte Zeitperioden einer intensiven physikalischen Bemühung in einer kurzen Zeit zu ertragen und diese dann möglichst lang beizubehalten, erreichen. Die Suche nach diesem optimalen Grad der physikalischen Fitness kann den Mißbrauch von Drogen, insbesondere Steroiden mit sich bringen. Es ist gutbekannt, daß solche Drogen die Protein-Synthese erhöhen können und folglich das Wachstum der Muskelmasse bis zu einem größeren Ausmaß ermöglichen, als dies durch ein Training und Diät erreicht werden kann. Die Verwendung solcher Drogen ist jedoch zweifelsohne schädlich ebenso wie illegal, wenn sie beim professionellen Sport praktiziert wird.

Es ist daher klar, daß der einzige Weg, das oben erwähnte Ziel zu erreichen, korrekterweise darin besteht, angemessene Trainingszeiten in Kombination mit geeigneten Diäten, verstärkt mit geeigneten Nahrungsmittelergänzungen einzuhalten.

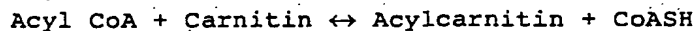
Mit Asthenie ist gemeint, daß ein diffuser Satz von spezifischen Symptomen, die für die heutzutage stressigen Lebensbedingungen typisch sind, die insbesondere in den großen Ballungsgebieten der Städte vorherrschen und eine große Population beeinflussen, im großen und ganzen unabhängig von Faktoren sind, die sich auf das Alter und den sozialen

Zustand beziehen, und durch einen Mangel des Verlustes der Muskelstärke, Abgeschlagenheit mit leichter Ermüdung und einer inadäquaten Reaktion auf Anregungen gekennzeichnet ist.

Das Ziel dieser Erfindung liegt darin, ein Nahrungsergänzungsmittel anzugeben, das für die oben erwähnten Kategorien von Verbrauchern nützlich ist.

Über die Jahrzehnte, die nun seit der grundlegenden Feststellung vergangen sind (Fritz I. B.: The metabolic consequences of the effects of carnitine on long-chain fatty acid oxidation. In Cellular Compartmentalization and Control of Fatty Acid Metabolism. Hrsgb. F. C. Gran, New York, Academic Press, 1968, S. 39-63), daß L-Carnitin einzigartig ist, eine vitale physiologische Rolle als Träger einer langkettigen Fettsäure entlang der internen mitochondrialen Membran in die mitochondriale Matrix, dem Sitz deren Oxidation entfaltet, und seit dem es zunächst festgestellt wurde (Engel und Agelini, Science, 1973, 179: 899-902), daß ein primärer Mangel an L-Carnitin die Ursache einer ernsten und manchmal fatalen, obwohl seltenen Form der Myopathie (Lipidlagerungs-Myopathie) ist, hat sich unsere Kenntnis der pathologischen Konsequenzen von primären und sekundären L-Carnitin-Mangelzuständen und umgekehrt der therapeutische und Ernährungswert einer exogenen Zufuhr von Carnitin enorm erhöht.

Carnitin ist in allen biologischen Geweben in verhältnismäßig hohen Konzentrationen als freies Carnitin und in geringeren Konzentrationen in der Form von Acyl-Carnitinen vorhanden, die metabolische Produkte der Umkehrreaktionen sind:



die durch drei Gruppen von Enzymen, den Transferasen katalysiert werden, die sich selbst hauptsächlich durch deren Spezifität für die reaktiven Substrate unterscheiden: die Gruppe der Carnitin-Acetyl-Transferase (CAT), die als ihr Substrat die kurzkettigen Acyl-Gruppen (wie Acetyl und Propionyl) aufweisen, die Gruppe der Carnitin-Octanoyl-Transferasen (COT), die als Substrat die mittelkettigen Acyl-Gruppen aufweisen, und die Gruppe von Carnitin-Palmitoyl-Transferasen (CPT), die als Substrat die langkettigen Acyl-Gruppen aufweisen.

Die bedeutende Rolle von Carnitin im intermediären Metabolismus, insbesondere ausgedrückt als limitierte Biosynthese, dient zur Erläuterung, wie ein Carnitin-Mangel als Sekundärfall in verschiedenen pathologischen Funktionen auftreten kann, einschließlich unterschiedlichen Organen und Anlagen. Die Verbreiterung des klinischen Spektrums ist durch eine zunehmende Zahl der therapeutischen Möglichkeiten begleitet, die die

Wirksamkeit dieser natürlich auftretenden Verbindung betreffen: die Wirksamkeit, die sich in ihrem gesamten Potential mit der Beobachtung ergeben hat, daß die Ersatztherapie mit L-Carnitin das dramatische klinische Bild bei Patienten, die an einer Lipidanlagerungs-Myopathie leiden, umkehrt. Die US Food and Drug Administration (FDA) hat L-Carnitin nicht nur den Status eines wichtigen Arzneimittels zuerkannt, sondern hat dieses ebenfalls in die Liste der lebenserhaltenden Arzneimittel aufgenommen.

Parallel zu unserer tieferen Einsicht in die pathologischen Verwicklungen, die mit dem primären und sekundären Carnitin-Mangel zusammenhängen, gibt es einen beeindruckenden Aufbau von wissenschaftlichen und Patentveröffentlichungen, die sich hauptsächlich auf L-Carnitin und in einem wesentlich geringeren Ausmaß auf eine Anzahl von Acyl-Carnitinen konzentrieren.

Wenn wir uns selbst auf einen teilweisen Überblick des Bildes beschränken, wurde die Verwendung von L-Carnitin auf dem kardiovaskulären Gebiet für die Behandlung von Herzarrhythmie und kongestiver Herzinsuffizienz (US 4 656 191), von Myokardischämie und Anoxie (US 4 649 159); auf dem Gebiet der Lipid-Metabolismus-Erkrankungen für die Behandlung von Hyperlipidämie und Hyperlipidoproteinämie (US 4 315 944) und für die Normalisierung eines abnormalen Verhältnisses von HDL zu LDL + VLDL (US 4 255 449); auf dem Gebiet der gesamten parenteralen Ernährung (US 4 254 147 und 4 320 145); bei der Nephrologie zur Bekämpfung von Myasthenie und dem Beginn von Muskelkrämpfen, die durch den Verlust von Carnitin in Dialyseflüssigkeit bei chronisch urämischen Patienten bei regulärer Hämodialysebehandlung verursacht werden (US 4 272 549); für die Wechselwirkung der toxischen Wirkungen, die durch Antikrebsmittel wie Adriamycin induziert werden (US 4 400 371 und US 4 713 379) und durch Halogen-haltige Anästhetika wie Halotan (US 4 780 308); bei der Behandlung von venösen Stauungen (US 4 415 589); zur Bekämpfung der Zerstörung einer Zahl von biochemischen und Verhaltensparametern von älteren Subjekten (US 4 474 812); zur Normalisierung von Triglycerid und Tumor-Necrose-Faktor (TNF)-Gehalten bei Patienten, die an AIDS leiden, und bei asymptomatischen HIV-seropositiven Patienten (US 5 631 288) vorgeschlagen.

Die Verwendung von L-Carnitin wurde ebenfalls in Kombination mit anderen aktiven Bestandteilen wie in Kombination von L-Carnitin plus Coenzym Q10 mit einem breiten Spektrum einer metabolischen/antiathereosklerotischen Aktivität vorgeschlagen (US 4 599 232).

Im Hinblick auf die Acyl-Carnitine ist die Verwendung von Acetyl-L-carnitin für die Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere der Alzheimer Erkrankung (US 4 346 107) und für die Behandlung der diabetischen Neuropathie (US 4 751 242) bekannt, während Propionyl-L-carnitin für die Behandlung einer peripheren vaskulären Erkrankung (US 4 343 816) und kongestiven Herzinsuffizienz (US 4 194 006) vorgeschlagen worden ist.

Eine Sache, die sich deutlich von dem oben angegebenen Patientenbild abhebt, wenngleich auf präzise und teilweise Art und Weise, ist das deutlich größere Gewicht und die Bedeutung von L-Carnitin im Vergleich zu dessen Acyl-Derivaten.

Eine Analyse der Patentliteratur ergibt, daß unter bestimmten Umständen eine Äquivalenz des Verhaltens zwischen L-Carnitin und einigen der niedrigen Acyl-Carnitine im Hinblick auf eine gegebene Indikation erwähnt wird, wobei bei genauerer Hinsicht eine Äquivalenz festgestellt wird, die mehr von Patientenmotivationen stammt, den breitest möglichen Schutz zu erhalten, als von den Ergebnissen von einer angemessenen pharmakologischen/klinischen Forschung resultiert. Diese "Äquivalenz" des Verhaltens wird vermutlich auch durch die oben erwähnte reversible Gleichgewichtsreaktion zwischen Carnitin und den Acyl-Carnitinen vermutet.

Aufgrund einer Prüfung der wissenschaftlichen und der Patentliteratur ergibt sich ebenfalls, daß sich die Aufmerksamkeit der Forscher konstant spezifisch auf die individuellen Carnitine und wie bereits erwähnt, hauptsächlich auf L-Carnitin richtet, das eine Art einer Einzelverbindungskultur erzeugt hat, was tatsächlich ein technisches Vorurteil ist, das Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit von Mischungen von "Carnitinen" verhindert hat. Es gibt tatsächlich keinen Beweis, daß eine Kombination, die eine Mischung aus L-Carnitin, Acetyl-L-carnitin und Propionyl-L-carnitin (oder deren pharmakologisch akzeptablen Salzen) als grundlegende aktive Bestandteile enthält, jemals für therapeutische oder Ernährungszwecke vorgeschlagen wurde. Offensichtlich gab es niemals eine frühere Offenbarung, daß eine solche Kombination, worin L-Carnitin, Acetyl-L-carnitin und Propionyl-L-carnitin in klar bestimmten Gewichtsverhältnissen vorliegen (wie nachfolgend detailliert erläutert wird), wobei solche Gewichtsverhältnisse im Hinblick auf das Erreichen der gewünschten therapeutischen/Ernährungswirkungen kritisch ist.

Es wurde nun festgestellt, daß die Kombination von L-Carnitin, Acetyl-L-carnitin und Propionyl-L-carnitin (oder deren pharmakologisch akzeptablen Salze) eine unerwartete starke synergistische Wirkung im Ver-

gleich zu den einzelnen "Carnitinen" entfaltet, wie durch verschiedene Versuche bewiesen wird, worin die Wirkung der Kombination mit der von L-Carnitin, Acetyl-L-carnitin und Propionyl-L-carnitin verglichen wurde, wenn diese alleine verabreicht wurden.

Daß die kombinierte Wirkung der drei "Carnitine" sowohl die glycolytischen und oxidativen Fettsäurewege beeinflussen kann, ist nicht überraschend. Darüber hinaus erhöht das Vorhandensein von Propionyl-L-carnitin, einer Substanz, die in der Lage ist, den Krebs-Zyklus beim Succinyl-CoA-Niveau (anaplerotische Wirkung) zu unterhalten, seine Gesamtgeschwindigkeit. Es ist klar, daß diese Erhöhung der Geschwindigkeit durch eine adäquate Zufuhr von Acetyl-Einheiten erleichtert werden kann. Diese zuletzt genannte Wirkung wird durch Acetyl-L-carnitin vollendet. Wegen des Vorhandenseins der mitochondrialen Carnitin-Acetyl-Transferasen können die Acetyl-Gruppen von Acetyl-L-carnitin in CoA zur Synthese von Acetyl-CoA transferiert werden, einer Schlüsselverbindung beim Krebs-Zyklus. Schließlich erhöht Carnitin durch seine gutbekannte Wirkung des Transfers der Fettsäuren in die mitochondriale Matrix die Oxidation der Fettsäuren selbst, wobei die zuletzt genannten die Verbindungen sind, von denen der Muskel die meiste Energie, die für den Kontraktionsprozeß erforderlich ist, extrahiert.

Diese naheliegenden Überlegungen hätten einen jedoch dazu geführt, maximal eine "additive" Wirkung der Kombination von "Carnitin" und nicht die überraschende, deutliche synergistische Wirkung zu erwarten, die durch eine verstärkte Rate von ATP-Ausstoß beobachtet wird, der hauptsächlich Zellenergiequelle, was durch die klinischen Studien gezeigt wird, die detailliert später angegeben werden.

Als Ergebnis der Studien, die es ermöglichten, diese synergistische Wirkung zu identifizieren, gibt diese Erfindung ein Nahrungsergänzungsmittel an, das die folgenden Kombinationen umfaßt:

- (a) L-Carnitin;
- (b) Acetyl-L-carnitin;
- (c) Propionyl-L-carnitin,

oder deren pharmakologisch akzeptablen Salze und einen pharmakologisch akzeptablen Exzipienten.

Das Gewichtsverhältnis (a):(b):(c) liegt im Bereich von 1:1:1 bis 1:0,1:0,1, worin das oben erwähnte Gewichtsverhältnis sich auf L-Carnitin, Acetyl-L-carnitin und Propionyl-L-carnitin bezieht, die als innere Salze ausgedrückt sind.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**